

[Korean Text Not Translated]

(19) Japan Patent Office (JP)

(11) Unexamined Patent  
Application Publication Number

(12) Kokai Patent Gazette (A)

S61-126020

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
A61K 9/70

ID Symbol

JPO File Nos.  
6742-4C

(43) Publication Date: June 13, 1986

Request for examination: Not yet requested Number of claims: 1 (Total of 8 pages)

(54) Title of the Invention: Patch for External Use

(21) Application No.: S59-248977

(22) Filing Date: November 26, 1984

(72) Inventor: Takashi Nakagawa 1-2-3, Hiyoshi-dai, Otsu-shi  
(72) Inventor: Kazuo Kobayashi 2-8-28, Koryohigashi-machi, Sakai-shi  
(72) Inventor: Masatoshi Murashima 2-2, Hyakuyama, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka  
(72) Inventor: Toshiyasu Kikkoji 1-48, Dote-cho, Omiya-shi  
(72) Inventor: Kaoru Hosoi 4-11-15, Nakarokugo, Ota-ku, Tokyo  
(71) Applicant: Sekisui Chemical Co., Ltd. 2-4-4, Tenma, Kita-ku, Osaka  
(71) Applicant: Meiji Seika Kaisha, Ltd. 2-4-16, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo  
(74) Agent: Yusaku Yamamoto, Patent Attorney

## Specification

### 1. Title of the Invention

Patch for External Use

### 2. Claims

1. A patch for external use that contains amfenac sodium (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate monohydrate) as its active ingredient, which is provided upon a layer of an acrylic adhesive as a support.

2. The patch for external use according to claim 1 wherein said acrylic adhesive is a copolymer having as its constituent components a (meth)acrylic acid alkyl ester and a monomer having an amide bond within its molecule.

3. The patch for external use according to claim 1 wherein said monomer having an amide bond within its molecule is diacetone acrylamide.

4. The patch for external use according to claim 1 wherein said layer of acrylic adhesive contains magnesium oxide.

5. The patch for external use according to any of claims 2, 3 or 4 wherein said acrylic adhesive is a copolymer having as its constituent component a multifunctional monomer.

### 3. Detailed Description of the Invention

#### (Field of the Invention)

The present invention relates to a patch for external use, and particularly to a patch for external use that contains amfenac sodium (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate monohydrate) as its active ingredient, that has superior anti-inflammatory and analgesic effects, and that is not a skin irritant and has no percutaneous toxicity.

#### (Prior Art)

The forms of preparations that induce the percutaneous absorption of anti-inflammatory and analgesic agents, e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs, have historically included ointments and poultices, as well as patches that have a drug provided upon a support. Such drug preparations suffer from drawbacks including an

inadequate rate of percutaneous absorption of the drug and inadequate duration of the medicinal effect, so the expected medicinal effects are not easily manifested. In this manner, these types of drug preparations have conventionally had a low bioavailability.

The Japanese patent application publications with publication numbers JP S58-43368 B and JP S59-7688 B disclose patches that contain indomethacin as their active ingredients included in a layer of adhesive. With these patches, various modifications were attempted such as using adhesives of specific compositions or including a drug release promoter in the adhesive layer. As a result, although the percutaneous absorption of the drug was relatively good, as the time over which the patch is adhered to the skin becomes longer, the skin became irritated by the drug, causing inflammation. They thus have drawbacks in that they cannot be utilized in occlusive dressing therapy.

With the aforementioned conventional patches that have an adhesive layer, the percutaneous absorbency, epidermal/dermal retention, local toxicity and other properties of the drug contained in the patch will vary somewhat depending on the composition of the adhesive or the like, these are thought to be dependent on the innate character of that drug. One reason that adequate clinical efficacy is not obtained by means of the conventional patches is that drugs that are suited to these patches have not been found.

#### (Object of the Invention)

An object of the present invention is to provide a patch for external use for anti-inflammatory and analgesic use that has superior percutaneous absorption and local treatment efficacy, and moreover contains a drug with low skin irritation and toxicity in the adhesive layer. Another object of the present invention is to provide a patch for external use that permits occlusive dressing therapy.

#### (Constitution of the Invention)

The aforementioned objects are achieved by a patch for external use that contains amfenac sodium (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate monohydrate) as its active ingredient and which is provided upon a layer of an acrylic adhesive as a support.

The amfenac sodium which is the active ingredient of the patch according to the present invention is a non-steroidal anti-inflammatory drug. Amfenac sodium has anti-inflammatory effects and

analgesic effects superior to those of phenylbutazone, for example, and has antipyretic effects superior to those of acetylsalicylic acid. Amfenac sodium is conventionally administered orally. The present inventors found that percutaneous absorption occurs efficiently in the case in which a patch containing this drug in the adhesive is applied to the skin. This efficient percutaneous absorption is manifested only when one of the acrylic adhesives presented below is used as the adhesive.

The acrylic adhesive is a copolymer having as its constituent components a (meth)acrylic acid alkyl ester and a monomer having an amide bond within its molecule. The (meth)acrylic acid alkyl ester is obtained by the reaction of (meth)acrylic acid and an alcohol with a carbon number of 1-18. Examples of such a (meth)acrylic acid alkyl ester include, for example: methyl acrylate, ethyl acrylate, butyl acrylate, octyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, lauryl acrylate, methyl methacrylate, ethyl methacrylate, butyl methacrylate, and 2-ethylhexyl methacrylate.

Examples of the monomer having an amide bond within its molecule include, for example: acrylamide, methyl acrylamide, ethyl acrylamide, butyl acrylamide, octyl acrylamide, dimethyl acrylamide, diethyl acrylamide, dibutyl acrylamide, ethoxymethyl acrylamide, butoxymethyl acrylamide, diacetone acrylamide, methacrylamide, methyl methacrylamide, ethyl methacrylamide, butyl methacrylamide, dimethyl methacrylamide, dimethylaminopropyl methacrylamide and other (meth)acrylamides; and vinyl pyrrolidone. These monomers having an amide bond are typically present in the copolymer in an amount from 1 mol% to 50 mol%. This amount may be determined appropriately depending on the amount of amfenac sodium contained in the adhesive. If the amount of amfenac sodium is large, then the amount of the monomer having an amide bond is increased. If the amount is less than 1 mol%, the solubility between the copolymer and the amfenac sodium is degraded. If the amount is excessive, the adhesiveness of the acrylic adhesive is decreased.

Diacetone acrylamide in particular is preferably used as this monomer. A copolymer with diacetone acrylamide as its constituent component has superior solubility with amfenac sodium, and is able to stably support amfenac sodium. The best results are also obtained with respect to the release of amfenac sodium and irritation of the skin when the adhesive is applied to the skin. The copolymer preferably contains diacetone acrylamide in the amount of 1 mol% to 20 mol%.

The copolymer may contain, for example: vinyl acetate, vinyl butyrate or another vinyl ester; styrene,  $\alpha$ -methyl styrene, acrylonitrile, vinyl chloride, ethylene, propylene or another  $\alpha$ -olefin; butadiene, isoprene or another diene; (meth)acrylic acid; hydroxyethyl (meth)acrylate, hydroxypropyl (meth)acrylate or another hydroxy alkyl (meth)acrylic acid ester, as a monomer in the fraction of 50% or less.

The acrylic adhesive is preferably a copolymer further comprising a multifunctional monomer as a constituent component. By copolymerizing with a multifunctional monomer, a light degree of crosslinking occurs between polymers, thus increasing the internal cohesion of the adhesive. Thus, no adhesive remains on the skin when a patch adhered to the skin is removed, and moreover the so-called "cobwebbing" phenomenon of adhesive does not occur. However, it has no effect at all on the drug release or skin irritation properties. Examples of such a multifunctional monomer include: the di(meth)acrylates, the tri(meth)acrylates and other compounds having two or more (meth)acrylic acid ester groups in a single molecule. Examples of such compounds include: ethylene glycol di(meth)acrylate, polyethylene glycol di(meth)acrylate, propylene glycol di(meth)acrylate, polypropylene glycol di(meth)acrylate, butylene glycol di(meth)acrylate, hexylene glycol di(meth)acrylate, neopentyl glycol di(meth)acrylate and trimethylolpropane tri(meth)acrylate. Additionally, it is also possible to use: divinyl benzene, divinyl toluene or other compounds having two or more vinyl groups in a single molecule; diallyl phthalate, diallyl malate, diallyl adipate, diallyl glycolate, triallyl isocyanurate, diethylene glycol bisallyl carbonate or other compounds having two or more allyl groups in a single molecule; or methylene bisacrylamide or the like. One or two or more types of these multifunctional monomers is added at the time of polymerization and polymerized together with the other monomers. The amount used is from  $1 \times 10^{-2}$  mol% to 1 mol% of the total of the monomer components supplied for the polymerization of the adhesive. If the amount used is below  $1 \times 10^{-2}$  mol%, the effect of increasing the internal cohesion due to crosslinking is small, but in excess, gelling occurs during the polymerization reaction, so it becomes difficult to produce the adhesive.

In order to compound the acrylic adhesive, to the aforementioned acrylic acid alkyl ester one adds a monomer having an amide bond within its molecule and also, if necessary, a multifunctional monomer

and subjects this to the polymerization reaction by ordinary methods. The mode of the polymerization reaction may be liquid polymerization, bulk polymerization, emulsion polymerization, suspension polymerization or the like. An azobis compound, peroxide compound or such typically used in radical polymerization reactions is preferably used as a catalyst in the polymerization reaction.

While there is no particular limitation to the amfenac sodium content of the acrylic adhesive, this is typically between 1 wt.% and 30 wt.% of the total weight of the components constituting the acrylic adhesive layer. If this is excessively small, adequate drug efficacy is not obtained, but if excessively large, the mutual solubility with the acrylic adhesive becomes worsened.

Magnesium oxide may be added to the acrylic adhesive layer in order to improve the stability over time of the amfenac sodium. The amount added is typically less than the equivalent weight of amfenac sodium. Accordingly, the amount of magnesium oxide added differs depending on the amfenac sodium content, but typically, it is less than 30 wt.% of the total weight of the components constituting the acrylic adhesive layer. If the amount added is excessively large, the adhesion strength of the acrylic adhesive is decreased. Additional additives may include, if necessary: polyethylene glycol, ethylene glycol, polypropylene glycol, propylene glycol or other glycols; isopropyl myristate, diethyl sebacate, octyl stearate or other fatty-acid esters; dimethyl sulfoxide; dimethyl formamide; N-methyl pyrrolidone; polyether synthetic oil; medium-chain fatty acid triglycerides; squalene, squalane; water or other absorption promoters.

The support that supports the acrylic adhesive layer may be made of any material typically used as a support for adhesive and is not particularly limited. For example, polyethylene, ethylene-vinyl acetate copolymer, soft polyvinyl chloride, polyvinylidene chloride, polyester, nylon, urethane, acrylic or other flexible films or laminated films using same may be used. Nonwoven cloth, spandex or other air-permeable materials may also be used.

The aforementioned acrylic adhesive, amfenac sodium, magnesium oxide and other constituent components of the adhesive layer are mixed together and spread upon the support or applied by another method to finish this as an adhesive layer. In order to mix together these adhesive layer constituent components, one may use, for example: a method wherein the amfenac sodium and the like are added to and mixed into a solution of the acrylic adhesive

in an organic solvent; or a method wherein the amfenac sodium and the like are added to the acrylic adhesive and then heated, and thus melting and mixing said adhesive (the hot-melt method). In order to form the adhesive layer, one may use: a method of applying said mixture directly to the support; or a method of applying the mixture to mold-release sheet of silicone or the like, and then transferring it to the support; or other methods. While there is no particular limitation to the thickness of the adhesive layer to be formed, it is typically 30  $\mu\text{m}$  to 1000  $\mu\text{m}$  thick, or preferably 40  $\mu\text{m}$  to 200  $\mu\text{m}$  thick. The thickness of the adhesive layer may be determined appropriately depending on the concentration of concentration of the amfenac sodium within the adhesive (solution) to be applied and the amount of amfenac sodium required per unit surface area of adhesive. Normally, in the case in which the amfenac sodium is at a low concentration in the adhesive (solution), or in the case in which one wishes to obtain adhesive with a high amfenac sodium content, a thick adhesive layer is formed.

The adhesive thus obtained contains as its active ingredient amfenac sodium which has superior anti-inflammatory and analgesic effects, and permits this active ingredient to be effectively absorbed percutaneously because an acrylic adhesive is used as the adhesive which contains it. The concentration of amfenac sodium in the dermis when thus administered in the form of percutaneous absorption is higher than that in the case of oral administration or intravenous injection. For this reason, superior local treatment efficacy may be achieved. Amfenac sodium has high retention within the epidermis and dermis, so the duration of the pharmacological effect is long. Moreover, amfenac sodium causes no skin irritation and has no percutaneous toxicity. For this reason, it can be used in occlusive dressing therapy, and it is possible to maintain an effective tissue concentration or blood concentration by reapplying the adhesive once every 1–2 days, and superior clinical effectiveness is obtained. Moreover, the acrylic adhesive stably maintains the amfenac sodium, so deterioration of the drug during storage or precipitation from the adhesive layer will not occur. When a copolymer having diacetone acrylamide as a constituent component is used as the acrylic adhesive, the amfenac sodium can be kept even more stable, and the drug release properties when applied to the skin can be improved even more. When the acrylic adhesive is a copolymer that further comprises a multifunctional monomer as a constituent component, the internal cohesion of the adhesive is increased, so

the so-called phenomena of “glue remaining” or “cobwebbing” when the adhesive is removed from the skin do not occur. The internal cohesion of the acrylic adhesive is increased, so there is no need to adopt the step of post-crosslinking which had been conducted in the prior art, so there are no changes to the included drug.

#### (Working Examples)

Here follows an explanation of working examples of the present invention.

##### Working Example 1

(A) Preparation of Patch: We prepared an ethyl acetate solution of 100 parts by weight of copolymer comprising: 30 mol% of 2-ethylhexyl methacrylate, 61 mol% of butyl acrylate and 9 mol% of diacetone acrylamide. To this we added 10 parts by weight of amfenac sodium, 5 parts by weight of magnesium oxide and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to one side of an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Evaluation of Patch Performance: We cut the patch obtained in item (A) into squares measuring 37.5  $\text{cm}^2$ , adhered them to the abdomens of depilated rats, and measured the concentration of amfenac sodium within the dermis at the adhered locations. Table 1 presents the change over time of the amfenac sodium concentration. The concentration of amfenac sodium within the dermis was measured by means of gas chromatography using the supernatant extracted by toluene after crushing the rat dermis.

(C) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in item (A) for three months at 60°C. When amfenac sodium decomposes, it exhibits a red color, but the patch obtained in item (A) exhibited no changes in external appearance. Storage was achieved at a temperature even higher than the working of magnesium oxide contained in the adhesive layer without the decomposition of amfenac sodium.

(D) Adhesive Holding Power Evaluation: As an evaluation of the cohesion of the adhesive, we performed measurements of its holding power. We took the patch obtained in item (A), prepared dumbbell-shaped test specimens based on the JIS standard, and adhered one end thereof to a stainless-steel plate (surface area of adhesive contact: 1  $\text{cm} \times 1 \text{ cm}$ ). We hung a 500 g weight to the other end of the patch and measured the time until the patch fell down, and found this to be 120 seconds. The

temperature at the time of measurement was 40°C. We adhered this patch to human skin and, when it was peeled off 24 hours later, only a small amount of adhesive remained in the portions equivalent to the periphery of the patch.

#### Comparative Example 1

We prepared a gel ointment with a drug content of 1 wt.% comprising a total of 9 parts by weight of MACROGOL 400 and carboxymethylcellulose, 0.1 parts by weight of magnesium oxide and 1 part by weight of amfenac sodium. We used 1 g of this ointment to cover a 37.5 cm<sup>2</sup> area of rat abdomen, and measured the concentration of amfenac sodium within the dermis. Table 1 presents the change over time of the amfenac sodium concentration. When the gel ointment was stored for three months at 60°C, it had turned a red color.

#### Comparative Example 2

We dissolved 10 mg of amfenac sodium in an appropriate amount of water and administered this orally to rats. We measured the change over time of the concentration within the dermis of the rat abdomen after administration. Table 1 presents the results of measurement.

#### Comparative Example 3

We dissolved 10 mg of amfenac sodium in an appropriate amount of water and injected this into the tail vein of rats. We measured the change over time of the concentration within the dermis of the rat abdomen after administration. Table 1 presents the results of measurement.

(Remainder of page intentionally left blank.)

Table 1

|   | (Units: $\mu\text{g/g}$ ) |      |      |      |      |      |      |      |      |  |
|---|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| Time after application<br>(administration) (hr) | 0.5                       | 1.0  | 2.0  | 3.0  | 4.0  | 6.0  | 8.0  | 24.0 | 48.0 | AUC<br>( $\mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ ) |
| Working Example 1                               | —                         | —    | 10.0 | —    | 34.3 | —    | 54.4 | 49.3 | 48.5 | 2234.7                                   |
| Comparative Example 1                           | 16.7                      | 14.0 | 7.3  | —    | —    | 8.0  | 4.4  | 10.5 | —    | 194.9                                    |
| Comparative Example 2                           | 9.7                       | 10.7 | 8.4  | 12.0 | 8.4  | 5.7  | 2.4  | 0    | —    | 78.9                                     |
| Comparative Example 3                           | 42.3                      | 29.8 | 18.8 | 16.4 | 13.7 | 10.3 | 2.4  | 0    | —    | 141.6                                    |

From Table 1, one can see that in the case in which the patch of Working Example 1 is used, the percutaneous absorption of the drug was better than that of the ointment. In addition, the concentration within the dermis was higher than in the case of oral administration, and the concentration within the dermis was maintained at a constant level for longer than in the case of administration by intravenous injection. The value AUC which indicates the blood concentration of the drug was also high, so the bioavailability of amfenac sodium was high.

#### Working Example 2

(A) Preparation of Patch: We prepared an ethyl acetate solution of 100 parts by weight of copolymer comprising: 53 mol% of butyl acrylate, 32 mol% of 2-ethylhexyl methacrylate, 10 mol% of 2-ethylhexyl acrylate, 5 mol% of diacetone acrylamide and 1.6 hexane glycol dimethacrylate in the amount of 0.02 mol% with respect to all of the aforementioned monomers. To this we added 10 parts by weight of amfenac sodium, 1.5 parts by weight of magnesium oxide and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to one side of an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after

drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Evaluation of Patch Performance: This was performed in the same manner as in Working Example 1(B). Table 2 presents the results. Note that no adhesive was found to remain adhered to the abdomens of the rats after the patch was peeled off.

(C) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in this Working Example, item (A) for three months at 60°C, and no changes in external appearance were observed.

#### Working Example 3

(A) Preparation of Patch: We prepared an ethyl acetate solution of 100 parts by weight of copolymer comprising: 70 mol% of 2-ethylhexyl methacrylate, 30 mol% of vinyl pyrrolidone and 1.6 hexane glycol dimethacrylate in the amount of 0.007 mol% with respect to all of the aforementioned monomers. To this we added 10 parts by weight of amfenac sodium, 1.5 parts by weight of magnesium oxide and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to one side of an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Evaluation of Patch Performance: This was performed in the same manner as in Working Example 1(B). Table 2 presents the results. Note that no adhesive was found to remain adhered to the abdomens of the rats after the patch was peeled off.

(C) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in this Working Example, item (A) for three months at 60°C, and no changes in external appearance were observed.

#### Comparative Example 4

(A) Preparation of Patch: We prepared an ethyl acetate solution of 100 parts by weight of copolymer comprising: 60 mol% of butyl acrylate and 40 mol% of 2-ethylhexyl methacrylate. To this we added 1 part by weight of sodium lauryl sulfate, 10 parts by weight of amfenac sodium, 5 parts by weight of magnesium oxide and mixed to obtain a liquid mixture. We applied this to an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Evaluation of Patch Performance: This was performed in the same manner as in Working Example 1(B). Table 2 presents the results.

(C) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in this Comparative Example, item (A) for three months at 60°C, and no changes in external appearance were observed.

Table 2

| Time applied<br>(hr)  | (Units: $\mu\text{g/g}$ ) |      |      |      |      |  |
|-----------------------|---------------------------|------|------|------|------|--|
|                       | 2.0                       | 4.0  | 8.0  | 24.0 | 48.0 | AUC<br>( $\mu\text{g/g}\cdot\text{hr}$ ) |
| Working Example 2     | 26.4                      | 23.1 | 17.3 | 14.7 | 10.5 | 714.2                                    |
| Working Example 3     | 8.2                       | 17.0 | 7.1  | 10.4 | 13.4 | 508.1                                    |
| Comparative Example 4 | 5.6                       | 14.0 | 3.0  | 0.9  | 3.4  | 140.7                                    |

From Table 2, one can see that in Working Examples 2 and 3 where a copolymer having as a constituent component a monomer that has an amide bond within its molecule is used as the adhesive, the concentration within the dermis was maintained at a constant level for a long time. The value of AUC also exhibited a higher value than that of the ointment, for example. This indicates superior percutaneous absorption. Particularly good results were obtained in the case of using the patch of Working Example 2 wherein a copolymer with diacetone acrylamide as its constituent component is used as the adhesive. In Comparative Example 4, no monomer having an amide bond within the molecule is used as a constituent component of the adhesive, so while the percutaneous absorption is somewhat poor, it was still superior to the ointment, for

example, in regard to the stability of the included drug.

#### Working Example 4

(A) Preparation of Patch: To 100 parts by weight of the ethyl acetate solution of the copolymer obtained in Working Example 1, item (A), we added 6 parts by weight of amfenac sodium and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in this Working Example, item (A) for three months at 60°C, and found that the adhesive layer had turned somewhat reddish. However, even in this Working Example where no stabilizer was added, the stability of the amfenac sodium was superior to that of the ointment, for example.

#### Comparative Example 5

(A) Preparation of Patch: To a toluene solution containing 60 parts by weight of polyisoprene and 40 parts by weight of a petroleum resin, we added we added 5 parts by weight of amfenac sodium, 1.0 parts by weight of magnesium oxide and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Amfenac Sodium Stability Test: We stored the patch obtained in this Comparative Example, item (A) for one week at room temperature, and found that crystals of amfenac sodium had precipitated in the adhesive layer.

#### Working Example 5

(A) Preparation of Patch: We prepared an ethyl acetate solution of 100 parts by weight of copolymer comprising: 30 mol% of 2-ethylhexyl methacrylate, 61 mol% of butyl acrylate and 9 mol% of diacetone acrylamide and propylene glycol dimethacrylate in the amount of 0.02 mol% with respect to all of the aforementioned monomers. To this we added 10 parts by weight of amfenac sodium, 1.5 parts by weight of magnesium oxide and mixed uniformly to obtain a liquid mixture. We applied this to one side of an ethylene-vinyl acetate copolymer film so that the thickness after drying will be 50  $\mu\text{m}$ , and dried to form an adhesive layer.

(B) Adhesive Holding Power Evaluation: Upon measuring the holding power in the same manner as in Working Example 1, item (D), the time until the patch fell down was found this to be 360 seconds. No

adhesive at all was found to remain adhered to human skin.

(Meritorious Effects of the Invention)

In this manner, the patch for external use according to the present invention uses amfenac sodium which has superior anti-inflammatory and analgesic effects, having an adhesive layer that includes this in an acrylic adhesive. For this reason, this drug is effectively absorbed through the skin to which it is adhered, and the duration of the pharmacological effects is also long. Amfenac sodium causes virtually no skin irritation and has virtually no percutaneous toxicity, so it can be utilized in occlusive dressing therapy wherein the desired pharmacological effects are obtained through long-term adhesion. The acrylic adhesive can keep amfenac sodium stable, so there is no deterioration of

the drug during storage and no precipitation in the adhesive layer occurs. When a copolymer having diacetone acrylamide as its constituent component is used as the acrylic adhesive, the amfenac sodium can be kept even more stable, and the drug release properties when the patch is applied become even better. Moreover, when a copolymer that contains a multifunctional polymer as a constituent component is used as the acrylic adhesive, the internal cohesion of the adhesive becomes higher, so the holding power is increased, and moreover no adhesive will remain upon the skin when the patch is pulled off.

– End –

Agent: Yusaku Yamamoto, Patent Attorney



⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-126020

⑮ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)6月13日

A 61 K 9/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 外用貼付剤

⑰ 特 願 昭59-248977

⑱ 出 願 昭59(1984)11月26日

|         |            |                    |
|---------|------------|--------------------|
| ⑲ 発 明 者 | 中 川 隆 司    | 大津市日吉台1丁目2番3号      |
| ⑲ 発 明 者 | 小 林 和 生    | 堺市向陵東町2丁目8番28号     |
| ⑲ 発 明 者 | 村 島 正 敏    | 大阪府三島郡島本町百山2番2号    |
| ⑲ 発 明 者 | 吉 光 寺 敏 泰  | 大宮市土手町1丁目48番地      |
| ⑲ 発 明 者 | 細 井 薫      | 東京都大田区仲六郷4丁目11番15号 |
| ⑲ 出 願 人 | 積水化学工業株式会社 | 大阪市北区西天満2丁目4番4号    |
| ⑲ 出 願 人 | 明治製菓株式会社   | 東京都中央区京橋二丁目4番16号   |
| ⑲ 代 理 人 | 弁理士 山本 秀策  |                    |

# 明 細 書

## 1. 発明の名称

外用貼付剤

## 2. 特許請求の範囲

1. アンフェナクナトリウム (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate monohydrate) を薬効成分として含有するアクリル系粘着剤層が支持体上に設けられた外用貼付剤。

2. 前記アクリル系粘着剤が(メタ)アクリル酸アルキルエステルと分子内にアミド結合を有する単量体とを構成成分とする共重合体である特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

3. 分子内にアミド結合を有する前記単量体がジアセトンアクリルアミドである特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

4. 前記アクリル系粘着剤層が酸化マグネシウムを含有する特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

5. 前記アクリル系粘着剤が多官能性単量体を構成成分とする共重合体である特許請求の範囲第

2項、第3項または第4項に記載の外用貼付剤。

## 3. 発明の詳細な説明

(発明の分野)

本発明は外用貼付剤、特にアンフェナクナトリウム (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate monohydrate) を薬効成分とし、優れた消炎鎮痛効果をもち、かつ皮膚刺激性や経皮毒性のない貼付剤に関する。

(従来技術)

消炎鎮痛剤、例えば、非ステロイド系抗炎症薬を経皮吸収させる製剤の形態には、古くからの軟膏剤やパップ剤をはじめ、薬剤を含有する粘着剤層を支持体上に設けた貼付剤などがある。このような製剤は薬剤の経皮吸収率や薬効の持続時間が不充分であるため、所期の薬効が発現しにくい。このように、従来のこの種の薬剤は生物学的利用率が低い。

特公昭58-43368号公報および特公昭59-7688号公報には、薬効成分としてインドメタシンを粘着剤層に含有する貼付剤が開示されている。これ

ら貼付剤においては、特定の組成の粘着剤を使用したり、薬剤放出補助物質を粘着剤層に含有させる工夫がなされている。その結果、薬剤の経皮吸収性は比較的良好であるが、皮膚への貼付時間が長くなると皮膚が薬剤により刺激されて皮膚に炎症を起こす。それゆえ密封療法に利用できないという欠点がある。

粘着剤層を有する上記従来の貼付剤においては、その粘着剤の組成などにより、含有される薬剤の経皮吸収性、表皮・真皮内貯留性、局所毒性などの性質が多少異なるが、それは薬剤本来の特性に依存すると考えられる。従来の貼付剤によって十分な治療効果が得られない理由のひとつは、このような貼付剤に適した薬剤が見出されていないためである。

#### (発明の目的)

本発明の目的は、経皮吸収性に優れ局所治療効果を有し、しかも皮膚刺激や毒性の少ない薬剤を粘着剤層に含有する消炎鎮痛用の外用貼付剤を提供することにある。本発明の他の目的は、密封治

療の可能な外用貼付剤を提供することにある。

#### (発明の構成)

本発明の外用貼付剤は、アンフェナクナトリウム (sodium (2-amino-3-benzoylphenyl) acetate nonohydrate) を薬効成分として含有するアクリル系粘着剤層が支持体上に設けられ、そのことにより上記目的が達成される。

本発明の貼付剤の薬効成分であるアンフェナクナトリウムはアリル酢酸誘導体の非ステロイド系抗炎症剤である。アンフェナクナトリウムは、例えば、フェニルブタゾンよりも優れた抗炎症作用と鎮痛作用とを有し、アセチルサリチル酸よりも優れた解熱作用を有する。アンフェナクナトリウムは、従来においては、経口投与が行われている。これを粘着剤に含有させた貼付剤を皮膚に貼付した場合、経皮吸収が効果的になされうることが発明者らにより見出された。このような効果的な経皮吸収は、粘着剤として次に示すアクリル系粘着剤を用いることによってはじめて発現されうる。

アクリル系粘着剤は(メタ)アクリル酸アルキ

ルエステルと分子内にアミド結合を有する単量体とを主構成成分とする共重合体である。(メタ)アクリル酸アルキルエステルは炭素数1~18のアルコールと(メタ)アクリル酸との反応によって得られる。このような(メタ)アクリル酸アルキルエステルには、例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸ラウリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシルがある。

分子内にアミド結合を有する単量体としては、例えば、アクリルアミド、メチルアクリルアミド、エチルアクリルアミド、ブチルアクリルアミド、オクチルアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、ジブチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド、ブトキシメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、メタクリルアミド、メチルメタクリルアミド、エチルメタクリルアミド、ブチルメタクリル

アミド、ジメチルメタクリルアミド、ジメチルアミノプロピルメタクリルアミドなどの(メタ)アクリルアミド類；ビニルピロリドンがあげられる。これらのアミド結合を有する単量体は、通常、共重合体に1モル%~50モル%の割合で含有される。その量は粘着剤中に含まれるアンフェナクナトリウムの量により適宜決定される。アンフェナクナトリウムの量が多い場合にはアミド結合を有する単量体の量を多くする。1モル%を下まわると共重合体とアンフェナクナトリウムとの相溶性が悪くなる。過剰に含まれるとアクリル系粘着剤の粘着性が低下する。

このような単量体としては、特に、ジアセトンアクリルアミドが好適に用いられる。ジアセトンアクリルアミドを構成成分とする共重合体はアンフェナクナトリウムとの相溶性に優れ、アンフェナクナトリウムを安定に保持しうる。貼付剤を皮膚に貼付した場合のアンフェナクナトリウムの放出性や皮膚に対する刺激性に関しても最良の効果が得られる。ジアセトンアクリルアミドは共重合

体中に1モル%~20モル%の範囲で含有されるのが好ましい。

共重合体中には、例えば酢酸ビニル、酪酸ビニルなどのビニルエステル；スチレン、 $\alpha$ -メチルスチレン、アクリロニトリル、塩化ビニル、エチレン、プロピレンなどの $\alpha$ -オレフィン類；ブタジエン、イソプレンなどのジエン類；(メタ)アクリル酸；ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどの(メタ)アクリル酸ヒドロキシルアルキルエステルが単量体として50モル%以下の割合で含有されていてもよい。

アクリル系粘着剤は、好ましくは、さらに多官能性単量体を構成成分として含有する共重合体である。多官能性単量体が共重合されることにより、重合体間に軽度で架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。そのため、皮膚に貼付した貼付剤を剥離したときに粘着剤が皮膚上に残留することがなく、かつ粘着剤のいわゆる糸引き現象がおこらない。しかも、薬剤の放出性や低皮

膚刺激性には何の影響も与えない。このような多官能性単量体としては、例えば、ジ(メタ)アクリレート、トリ(メタ)アクリレートなど1分子中に2個以上の(メタ)アクリル酸エステル基を有する化合物がある。このような化合物としては、例えば、エチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ポリエチレングリコールジ(メタ)アクリレート、プロピレングリコールジ(メタ)アクリレート、ポリプロピレングリコールジ(メタ)アクリレート、ブチレングリコールジ(メタ)アクリレート、ヘキサングリコールジ(メタ)アクリレート、ネオペンチルグリコールジ(メタ)アクリレート、トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリレートがある。このほか、ジビニルベンゼン、ジビニルトルエンなどの1分子中に2個以上のビニル基を有する化合物；ジアリルフタレート、ジアリルマレート、ジアリルアジベート、ジアリルグリコレート、トリアリルイソシアヌレート、ジエチレングリコールビスアリルカーボネートなど1分子中に2個以上のアリル基を有する化合物；

メチレンビスアクリルアミドなども使用することができる。これら、多官能性単量体の1種または2種以上が粘着剤の重合時に添加され、他の単量体成分と共重合される。この使用量は粘着剤の重合に供される全単量体成分に対して $1 \times 10^{-2}$ ~1モル%である。使用量が $1 \times 10^{-2}$ モル%を下まわると、架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、また、過剰であると重合反応中にゲル化が起こり、粘着剤を製造するのが困難になる。

アクリル系粘着剤を調製するには上記のアクリル酸アルキルエステルに分子内にアミド結合を有する単量体、さらに必要に応じて多官能性単量体を添加し通常の方法により重合反応に供する。重合反応の形態としては溶液重合、バルク重合、エマルジョン重合、懸濁重合などが挙げられる。重合反応には、ラジカル重合反応に常用される、アゾビス系化合物、過酸化物系化合物などが触媒として好適に用いられる。

アンフェナクナトリウムのアクリル系粘着剤に対する配合量は特に限定されないが、通常、アク

リル系粘着剤層を構成する成分の総重量の1重量%~30重量%である。過少であると充分な薬効が得られず、過剰であるとアクリル系粘着剤との相溶性が悪くなる。

アクリル系粘着剤層には、アンフェナクナトリウムの経時安定性を向上させるために、酸化マグネシウムが配合されていてもよい。配合量は、通常、アンフェナクナトリウムの当重量以下である。従って、酸化マグネシウムの配合量は、アンフェナクナトリウムの含有量により異なるが、通常、アクリル系粘着剤層を構成する成分の総重量の30重量%以下である。過剰であるとアクリル系粘着剤の粘着性が低下する。このほか、さらに必要に応じてポリエチレングリコール、エチレングリコール、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール；ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ステアリン酸オクチルなどの脂肪酸エステル；ジメチルスルホキサイド；ジメチルホルムアミド；N-メチルピロリドン；ポリエーテル合成油；中鎖脂肪酸トリグリ

セリド；スクアレン、スクアラン；水などの吸収促進剤が配合されていてもよい。

アクリル系粘着剤層を支持する支持体は貼付剤の支持体として一般に用いられている材質であり、特に限定されない。例えば、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、軟質ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエステル、ナイロン、ウレタン、アクリルなどの柔軟なフィルムや、これらを用いたラミネートフィルムが利用される。不織布、スパンデックスなどの通気性材料も使用される。

上記のアクリル系粘着剤、アンフェナクナトリウム、酸化マグネシウムなどの粘着剤層構成成分は混合され、支持体上に塗布などの方法により粘着剤層に仕上げられる。これらの粘着剤層構成成分を混合するには、例えば、アクリル系粘着剤の有機溶剤の溶液にアンフェナクナトリウムなどを加えて混合する方法；アクリル系粘着剤にアンフェナクナトリウムなどを加えて加熱し、該粘着剤を溶融させて混合する方法（ホットメルト方式）

もしくは静脈注射による投与などに比べて高い。そのため、優れた局所治療効果が達成される。アンフェナクナトリウムは表皮内および真皮内貯留性が高いため薬効の持続時間が長い。さらに、アンフェナクナトリウムによる皮膚刺激や経皮毒性もない。そのため、密封療法に使用することが可能で、貼付剤を1～2日に1回貼りかえれば有効な組織内濃度または血中濃度を維持することが可能であり、優れた治療効果が得られる。さらに、アクリル系粘着剤はアンフェナクナトリウムを安定に保ちうるため、保存中に該薬剤が変質したり粘着剤層から析出することがない。アクリル系粘着剤として、ジアセトンアクリルアミドを一構成成分とする共重合体が用いられたときには、さらに、アンフェナクナトリウムが安定に保持され得、皮膚に貼付したときの薬剤放出性もさらに向上する。アクリル系粘着剤が、さらに多官能性単量体を構成成分として含有する共重合体であるときには粘着剤の内部凝集力が增大するため、貼付剤を皮膚から剥離したときのいわゆる糊残り現象や糸

が用いられる。粘着剤層を形成するには、上記混合物を支持体上に直接塗布する方法；シリコンなどの剥離紙上へ混合物を塗布した後、支持体上に転写する方法；などが用いられる。形成される粘着剤層の厚さは特に限定されないが、通常30 $\mu$ m～1000 $\mu$ m、好ましくは40 $\mu$ m～200 $\mu$ mである。粘着剤層の厚さは、塗布すべき粘着剤（溶液）中のアンフェナクナトリウムの濃度や貼付剤の単位面積あたりに必要とされるアンフェナクナトリウムの量により適宜決定される。通常、粘着剤（溶液）中のアンフェナクナトリウムが低濃度である場合やアンフェナクナトリウムが高含量の貼付剤を得たい場合には粘着剤層は厚く形成される。

このようにして得られた貼付剤は、薬効成分として優れた消炎鎮痛効果を有するアンフェナクナトリウムを含有し、かつ、これを含有させる粘着剤としてアクリル系粘着剤が用いられたため該薬効成分を効果的に経皮吸収させることが可能である。このようにして経皮吸収の形で投与されたアンフェナクナトリウムの真皮内の濃度は経口投与

引き現象が生じない。アクリル系粘着剤の内部凝集力を増大させるために従来から行われる後架橋という手段を講じる必要がないため、含有される薬剤が変化することもない。

#### （実施例）

以下に本発明を実施例について説明する。

#### 実施例1

（A）貼付剤の調製：2-エチルヘキシルメタクリレート30モル％、ブチルアクリレート61モル％、ジアセトンアクリルアミド9モル％からなる共重合体100重量部の酢酸エチル溶液を調製した。これにアンフェナクナトリウム10重量部、酸化マグネシウム5重量部を加えて均一に混合し配合溶液を得た。これを乾燥後の厚みが50 $\mu$ mとなるようにエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムの片面に塗布・乾燥して粘着剤層を形成させた。

（B）貼付剤の性能評価：（A）項で得られた貼付剤を37.5cmの大きさに切断し、これを脱毛したラットの腹部に貼付し、貼付した部位の真皮内アンフェナクナトリウム濃度を測定した。アンフ

エナクナトリウム濃度の経時変化を表1に示す。真皮内のアンフェナクナトリウムの濃度は、ラットの真皮を粉砕しトルエンで抽出した上澄を用いてガスクロマトグラフィにより測定した。

(C) アンフェナクナトリウムの安定性試験：  
(A) 項で得られた貼付剤を60℃で3ヶ月間保存した。アンフェナクナトリウムが分解すると紅色を呈するが、(A) 項で得られた貼付剤には外観の変化が認められなかった。アンフェナクナトリウムは粘着剤層に含まれる酸化マグネシウムの働きにより高温下でも分解することなく保持される。

(D) 粘着剤の保持力評価：粘着剤の凝集力の評価として、保持力の測定を行った。(A) 項で得られた貼付剤を JIS規格にもとづいてダンベル形試験片に作成しその一端をステンレス板に接着した(接着部面積：1 cm × 1 cm)。貼付剤の他端に 500 g の錘をつるし貼付剤が落下するまでの時間を測定したところ、120秒であった。測定温度は40℃であった。この貼付剤を人体皮膚に貼付し、

24時間後に剝離したところ貼付剤の周辺部に相当する部分にわずかの粘着剤が残留した。

#### 比較例 1

マクロゴール 400とカルボキシメチルセルローズの合計9重量部と酸化マグネシウム 0.1重量部、アンフェナクナトリウム1重量部よりなる薬物含量1重量%のゲル軟膏を調製した。この軟膏1gを37.5cm<sup>2</sup>の面積のラット腹部に塗布し、真皮内アンフェナクナトリウムの濃度を測定した。アンフェナクナトリウム濃度の経時変化を表1に示す。ゲル軟膏を60℃で3ヶ月間保存したところ紅色に変化した。

#### 比較例 2

アンフェナクナトリウム10mgを適量の水に溶解し、ラットに経口投与した。投与後のラット腹部の真皮内濃度の経時変化を測定した。測定結果を表1に示す。

#### 比較例 3

アンフェナクナトリウム10mgを適量の水に溶解し、ラットの尾静脈に注射した。投与後の腹部の

真皮内濃度の経時変化を測定した。結果を表1に示す。

(以下余白)

表 1

(単位:  $\mu\text{g/g}$ )

| 貼付(投与)<br>後の時間(hr) | 0.5  | 1.0  | 2.0  | 3.0  | 4.0  | 6.0  | 8.0  | 24.0 | 48.0 | AUC<br>( $\mu\text{g/g} \cdot \text{hr}$ ) |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| 実施例 1              | —    | —    | 10.0 | —    | 34.3 | —    | 54.4 | 49.3 | 48.5 | 2234.7                                     |
| 比較例 1              | 16.7 | 14.0 | 7.3  | —    | —    | 8.0  | 4.4  | 10.5 | —    | 194.9                                      |
| 比較例 2              | 9.7  | 10.7 | 8.4  | 12.0 | 8.4  | 5.7  | 2.4  | 0    | —    | 78.9                                       |
| 比較例 3              | 42.3 | 29.8 | 18.8 | 16.4 | 13.7 | 10.3 | 2.4  | 0    | —    | 141.6                                      |

表 1 から、実施例 1 の貼付剤を用いた場合は、軟膏剤に比べて薬剤の経皮吸収性に優れていることがわかる。また、経口投与に比べて真皮内濃度が高く、静脈注射による投与に比べて真皮内濃度が一定レベルで長時間維持される。薬剤の血中濃度を示す AUC も高く、アンフェナクナトリウムの生物学的利用率が高い。

#### 実施例 2

(A) 貼付剤の調製: ブチルアクリレート 53 モル%, 2-エチルヘキシルメタアクリレート 32 モル%, 2-エチルヘキシルアクリレート 10 モル%, ジアセトンアクリルアミド 5 モル% および上記全単量体に対して 0.02 モル% の 1,6-ヘキサングリコールジメタクリレートからなる共重合体 100 重量部の酢酸エチル溶液を調製した。これにアンフェナクナトリウム 10 重量部, 酸化マグネシウム 1.5 重量部を加えて均一に混合し、配合溶液を得た。これを乾燥後の厚さが  $50\mu\text{m}$  となるようにエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムに塗布乾燥して粘着剤層を形成させた。

(B) 貼付剤の性能評価: 実施例 1 (B) 項と同様である。その結果を表 2 に示す。なお、貼付剤を剥離したときにラットの腹部への粘着剤の残留は認められなかった。

(C) アンフェナクナトリウムの安定性試験: 本実施例 (A) 項で得られた貼付剤を  $60^\circ\text{C}$  で 3 ケ月間保存したが外観の変化は認められなかった。

#### 実施例 3

(A) 貼付剤の調製: 2-エチルヘキシルアクリレート 70 モル% およびビニルピロリドン 30 モル% および上記全単量体に対して 0.007 モル% の 1,6-ヘキサングリコールジメタクリレートからなる共重合体を 100 重量部含有する酢酸エチル溶液を調製した。これにアンフェナクナトリウム 10 重量部および酸化マグネシウム 1.5 重量部を均一に混合し、配合溶液を得た。これを乾燥後の厚さが  $50\mu\text{m}$  となるようにエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルムに塗布・乾燥して、粘着剤層を形成させた。

(B) 貼付剤の性能評価: 実施例 1 (B) 項と

同様である。その結果を表2に示す。なお、貼付剤を剥離したときにラットの腹部への粘着剤の残留は認められなかった。

(C) アンフェナクナトリウムの安定性試験：本実施例(A)項で得られた貼付剤を60℃で3ヶ月間保存したが外観の変化は認められなかった。

#### 比較例4

(A) 貼付剤の調製：ブチルアクリレート60モル%および2-エチルヘキシルメタクリレート40モル%からなる共重合体を100重量部含有する酢酸エチル溶液を調製した。これにラウリル硫酸ナトリウム1重量部、アンフェナクナトリウム10重量部、酸化マグネシウム5重量部を加えて攪拌し配合溶液を得た。これをエチレン酢酸ビニル共重合体フィルム上に乾燥厚さが50 $\mu$ mとなるように塗布・乾燥して粘着剤層を形成させた。

(B) 貼付剤の性能評価：実施例1(B)項と同様である。その結果を表2に示す。

(C) アンフェナクナトリウムの安定性試験：本比較例(A)項で得られた貼付剤を60℃で3ヶ月間保存したが外観の変化は認められなかった。

月間保存したが外観の変化は認められなかった。

表2

(単位： $\mu$ g/g)

| 貼付時間<br>(hr) | 2.0  | 4.0  | 8.0  | 24.0 | 48.0 | AUC<br>( $\mu$ g/g $\cdot$ hr) |
|--------------|------|------|------|------|------|--------------------------------|
| 実施例2         | 26.4 | 23.1 | 17.3 | 14.7 | 10.5 | 714.2                          |
| 実施例3         | 8.2  | 17.0 | 7.1  | 10.4 | 13.4 | 508.1                          |
| 比較例4         | 5.6  | 14.0 | 3.0  | 0.9  | 3.4  | 140.7                          |

表2から、分子内にアミド結合を有する単量体を構成成分とする共重合体を粘着剤として使用した実施例2および3においては、真皮内の薬剤濃度が長時間一定レベルに保たれることが明らかである。AUCの値も例えば軟膏に比べて高い値を示す。これは経皮吸収性に優れることを示す。特に、ジアセトンアクリルアミドを構成成分とする共重合体を粘着剤とした実施例2の貼付剤を使用した場合には、良好な結果が得られる。比較例4は粘着剤の成分に分子内にアミド結合を有する単

量体を使用されていないため、経皮吸収性がやや悪いが、含有される薬剤の安定性に関しては、例えば、軟膏剤よりもはるかに優れている。

#### 実施例4

(A) 貼付剤の調製：実施例1(A)項で得られた共重合体を100重量部含有する酢酸エチル溶液にアンフェナクナトリウム6重量部を加えて均一に混合し配合溶液を得た。これをエチレン酢酸ビニル共重合体フィルム上に乾燥後の厚さが50 $\mu$ mとなるように塗布・乾燥し、粘着剤層を形成させた。

(B) アンフェナクナトリウムの安定性試験：本実施例(A)項で得られた貼付剤を60℃で3ヶ月間保存したところ粘着剤層はやや紅色に変化した。しかし、安定剤が加えられていない本実施例においてもアンフェナクナトリウムの安定性は、例えば、軟膏剤に比べてはるかに優れている。

#### 比較例5

(A) 貼付剤の調製：ポリイソブレン60重量部および石油系樹脂40重量部を含むトルエン溶液に

アンフェナクナトリウム5重量部、酸化マグネシウム1.0重量部を加えて均一に混合し配合溶液を得た。これをポリエチレンフィルム上に乾燥後の厚さが50 $\mu$ mとなるように塗布・乾燥して粘着剤層を形成させた。

(B) アンフェナクナトリウムの安定性試験：本比較例(A)項で得られた貼付剤を室温で一週間保存したところ粘着剤層にアンフェナクナトリウムの結晶が析出した。

#### 実施例5

(A) 貼付剤の調製：2-エチルヘキシルメタクリレート30モル%、ブチルアクリレート61モル%、ジアセトンアクリルアミド9モル%および上記単量体に対して0.02モル%のプロピレングリコールジメタクリレートからなる共重合体100重量部の酢酸エチル溶液を調製した。これにアンフェナクナトリウム10重量部、酸化マグネシウム1.5重量部を加えて均一に混合し配合溶液を得た。これを乾燥後の厚みが50 $\mu$ mとなるようにエチレン酢酸ビニル共重合体フィルムの片面に塗布・乾

燥して粘着剤層を形成させた。

(B) 粘着剤の保持力評価：実施例1(D)項と同様に保持力の測定を行ったところ、貼付剤が落下するまでの時間は360秒であった。人体皮膚への粘着剤の残留は全く認められなかった。

(発明の効果)

本発明の外用貼付剤は、このように、優れた消炎鎮痛効果を有するアンフェナクナトリウムを用い、これをアクリル系粘着剤に含有させた粘着剤層を有する。そのため、これを貼付すると皮膚を通して該薬剤が効果的に吸収され、その薬効の持続時間も長い。アンフェナクナトリウムによる皮膚刺激や経皮毒性もほとんどないため、長時間貼付して所望の薬効を得る密封療法に使用されうる。アクリル系粘着剤はアンフェナクナトリウムを安定に保ちうるため、保存中に該薬剤が変質したり粘着剤層が析出することがない。アクリル系粘着剤としてジアセトンアクリルアミドを構成成分として有する共重合体を使用すると、さらにアンフェナクナトリウムが安定に保持され得、貼付剤を

貼付したときの薬剤放出性もさらに良好となる。さらに、多官能性単量体を構成成分として含有する共重合体をアクリル系粘着剤として利用すると、粘着剤の内部凝集力が高くなるため保持力が向上ししかも貼付剤を剥離したときに粘着剤が皮膚上に残留することがない。

以上

代理人 弁理士 山本秀策



# Reference: Polymer Properties

## Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition & Melting Point (continued)

Table I: Thermal Transitions of Homopolymers: Glass Transition ( $T_g$ ) & Melting Point ( $T_m$ ) Temperatures (continued)

| Repeating Unit   | $T_g$ (°C) | $T_m$ (°C) | Repeating Unit                      | $T_g$ (°C) | $T_m$ (°C) |
|--|------------|------------|-------------------------------------|------------|------------|
| Isobutyl acrylate  | -24        |            | <i>p</i> -Phenylene terephthalamide | 345        |            |
| Isobutylene  | -73        |            | Phenylene vinylene                  | 80         | 380        |
| Isobutyl methacrylate  | 53         |            | Phenyl methacrylate                 | 110        |            |
| Isobutyl vinyl ether   | -19        | 165        | Phenyl vinyl ketone                 | 74         |            |
| <i>cis</i> -Isoprene   | -63        | 28         | Potassium acrylate                  | 194        |            |
| <i>trans</i> -Isoprene   | -66        | 65         | Propylene, atactic                  | -13        |            |
| <i>N</i> -Isopropylacrylamide  | 85-130     |            | Propylene, isotactic                | -8         | 176        |
| Isopropyl acrylate, isotactic  | -11        | 162        | Propylene, syndiotactic             | -8         |            |
| Isopropyl methacrylate   | 81         |            | Propylene oxide                     | -75        | 66         |
| Methacrylic acid   | 228        |            | Propyl vinyl ether                  | -49        | 76         |
| Methacrylic anhydride  | 159        |            | Sodium acrylate                     | 230        |            |
| Methacrylonitrile  | 120        |            | Sodium methacrylate                 | 310        |            |
| 2-Methoxyethyl acrylate  | -50        |            | Styrene, atactic                    | 100        |            |
| 4-Methoxystyrene   | 113        |            | Styrene, isotactic                  | 100        | 240        |
| Methyl acrylate  | 10         |            | Tetrabromobisphenol A carbonate     | 157        |            |
| Methyl cellulose   |            |            | Tetrafluoroethylene                 | 117        | 327        |
| Methyl glycidyl ether  | -62        |            | Tetrahydrofuran                     | -84        |            |
| Methyl methacrylate, atactic   | 105,120    |            | Tetramethylene adipate              | -118       |            |
| Methyl methacrylate, syndiotactic  | 115        | 200        | Tetramethylene terephthalate        | 17         | 232        |
| 4-Methylpentene  | 29         | 250        | Thio-1,4-phenylene                  | 97         | 285        |
| Methylphenylsiloxane   | -86        |            | 2,2,2-Trifluoroethyl acrylate       | -10        |            |
| Methylstyrene  | 20         |            | Trimethylene oxide                  | -78        |            |
| 3-Methylstyrene  | 97         |            | Trimethylsilyl methacrylate         | 68         |            |
| 4-Methylstyrene  | 97         |            | 2,4,6-Trimethylstyrene              | 162        |            |
| Methyl vinyl ether   | -31        | 144        | Vinyl acetal                        | 355        | 82         |
| Nylon 4,6 (tetramethylene adipamide)   | 43         |            | Vinyl acetate                       | 30         |            |
| Nylon 6 (-caprolactam)   | 52         | 225        | Vinyl alcohol                       | 85         | 220        |
| Nylon 6,6 (hexamethylene adipamide)  | 50         | 265        | Vinyl benzoate                      | 71         |            |
| Nylon 6,9 (hexamethylene azelamide)  | 58         |            | Vinyl 4- <i>tert</i> -butylbenzoate | 101        | -          |
| Nylon 6,10 (hexamethylene sebacamide)  | 50         | 227        | Vinyl butyral                       | 322        | 49         |
| Nylon 6,12 (hexamethylene dodecane-diamide)  | 46         |            | Vinyl carbazole                     | 227        | 320        |
| Nylon 11 ( $\omega$ -undecanamide)   | 42         | 189        | Vinyl chloride                      | 81         | 227        |
| Nylon 12 ( $\omega$ -dodecanamide)   | 41         | 179        | Vinyl cyclohexanoate                | 76         |            |
| 1-Octadecene   | 55         |            | Vinylferrocene                      | 189        |            |
| Octadecyl methacrylate   | -100       |            | Vinyl fluoride                      | 41         | 200        |
| 1-Octene   | -63        |            | Vinyl formal                        | 105        |            |
| Octyl methacrylate   | -20        |            | Vinylidene chloride                 | -18        | 200        |
| Oxy-4,4'-biphenyleneoxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenylene                          | 230        | 290        | Vinylidene fluoride                 | -40        | 171        |
| Oxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenyleneoxy-1,4-phenyleneisopropylidene-1,4-phenylene | 165        | 190        | 2-Vinyl naphthalene                 | 151        |            |
| Oxy-1,4-phenylenesulfonyl-1,4-phenylene ether  | 214        | 230        | Vinyl pivalate                      | 86         |            |
| <i>p</i> -Phenylene isophthalamide   | 225        | 380        | Vinyl propionate                    | 10         |            |
|  |            |            | 2-Vinylpyridine                     | 104        |            |
|  |            |            | 4-Vinylpyridine                     | 142        |            |
|  |            |            | 1-Vinyl-2-pyrrolidone               | 54         |            |
|  |            |            | Vinyl trifluoroacetate              | 46         |            |